

Die Antikoagulation als Spiegelbild der Marktinteressen

Kaum eine andere Substanzgruppe hat in der jüngsten Vergangenheit so viel Staub aufgewirbelt und die Lager so gespalten wie die Antikoagulantien. Exakter geht es um die Antikoagulation bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit sogenannten neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) oder eben mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Bei kaum einer anderen Substanzgruppe wurde und wird so viel Aufwand betrieben, um sie in den Markt zu drücken.

Allein die Wortwahl der Kampagnen lässt schon vermuten, dass es hier um einen größeren Markt geht. Als „Rattengift“ werden Warfarin und Phenprocoumon (beides Coumarine und somit VKA) von der NOAK-Industrie betitelt, wobei die Studien der NOAK-Hersteller dann merkwürdigerweise etwas kleinlaut gegenüber dem „Rattengift“ konzipiert wurden: Man hat sogenannte Nicht-Unterlegenheitsstudien gegenüber Warfarin favorisiert, wohl aus Angst, gegen das potente Coumarinderivat mit Warfarin keine Überlegenheit zeigen zu können. Im Hintergrund hatte man also einen deutlichen Respekt vor der etablierten VKA-Therapie. Weitere Aspekte sollten zumindest die Nicht-Unterlegenheit unterstützen. So wurden einige Patientengruppen, zum Beispiel multimorbide Patienten, aus den zur Zulassung vorgelegten Studien ausgeschlossen, sodass die Studienergebnisse vermutlich nur eingeschränkt auf Patienten der täglichen Praxis übertragbar sind. Insbesondere aber war die Qualität der INR-Einstellung (International Normalized Ratio, Maß für die Gerinnungsfähigkeit des Blutes) unter Warfarin in vielen Studienzentren unzureichend und im Mittel für deutsche Versorgungsverhältnisse nicht repräsentativ. So lagen die TTR-Werte (Time in Therapeutic Range, Zeit mit Wirkspiegel im Zielbereich) für die INR zwischen 55 [1] und 66 Prozent [2]. Erst das jüngste Mitglied in der Familie der NOAK – Edoxaban – hatte einen Wert von 68 Prozent [3] aufzuweisen. Dieser Wert entspricht bei gewissenhafter Einstellung am ehesten der Norm in deutschen Praxen [4].

Da der Preis allerdings cirka zwanzigfach höher war als der von Phenprocoumon (Marcumar® und andere), konnte allein die Nicht-Unterlegenheit nicht überzeugen.

Auch bei den Nebenwirkungen wie Blutungen ergab sich allgemein keine einheitliche Tendenz. So fokussierte man auf eine Subgruppe von Blutungen: die intrakraniellen Blutungen. Hier schien sich über alle NOAK ein Vorteil ableiten zu lassen, wenn es auch nur eine sehr kleine Gruppe von Patienten betrifft. Aber das war das Totschlagargument, auch wenn in den Zulassungsstudien der NOAK – mit Ausnahme von Apixaban – kein Mortalitätsunterschied zu finden war.

Leitlinien – und wie sie es richten sollen

Ein weiteres Instrument wurde bemüht, um dieser neuen Substanzklasse zum Aufschwung zu verhelfen: die Leitlinien! Besonders geeignet hierfür schienen die Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC), die sich bereits in der Vergangenheit dadurch auszeichneten, neue, wenig erprobte Substanzen als „Stand des Wissens“ zu etablieren. Im Falle der NOAK war beispielsweise Apixaban bereits gelistet und auf dem gleichen Evidenzlevel empfohlen wie Dabigatran und Rivaroxaban, obwohl Apixaban in Deutschland noch gar nicht auf dem Markt war. Das lässt tief blicken. Daher verwundert es auch gar nicht, dass von der ESC alle NOAK ohne Differenzierung als gleichwertig empfohlen werden, obwohl der geneigte Leser der Zulassungsstudien durchaus Unterschiede in Hinblick auf die Wirksamkeit und die Sicherheit hätte bemerken können. Exakt jene ESC-Leitlinie geriet in jüngster Vergangenheit auch unter Beschuss. John Ioannidis, ein Gesundheitswissenschaftler der Stanford University, hatte in einem Artikel die Rolle der kardiologischen Fachgesellschaften – auch die ESC – beim Erstellen kardiologischer Leitlinien missbilligt [5]. Er stellt sich die (berechtigte) Frage, ob eine medizinische Fachgesellschaft, die mehrheitlich von der Arzneimittel und Medizinprodukteindustrie finanziert wird und als Wirtschaftsunternehmen auftritt, überhaupt unabhängig agieren kann. Diese lesenswerte Kritik an den Leitlinien kardiologischer Fachgesellschaften wird sehr gut durch die Beilage zum Arzneimittelbrief vom Januar 2019 zusammengefasst.

Diskrepanz bei Studien

Im Laufe der Zeit kamen weitere NOAK-Studien hinzu, die diese Unterschiede noch deutlicher zu Tage treten ließen. Erst kürzlich veröffentlichte das New England Journal of Medicine zwei Artikel zur Prophylaxe von venösen Thromboembolien bei onkologischen Patienten mit mittlerer bis schwerer Krankheitslast [6].

In der einen Studie kam Apixaban zum Einsatz mit dem Ergebnis, venöse Thromboembolien signifikant wirksamer zu verhindern als Placebo. Allerdings war die Häufigkeit von Blutungen unter dem NOAK doppelt so hoch wie unter Placebo. Allerdings war die Häufigkeit von Blutungen unter dem NOAK doppelt so hoch wie unter Placebo.

In der anderen Studie wurde Rivaroxaban bei einem vergleichbaren Klientel zur Verhinderung von venösen Thromboembolien eingesetzt. Ergebnis war, dass Rivaroxaban über den Interventionszeitraum von 180 Tagen nicht wirksamer war als Placebo. Die Blutungen waren im Interventionsarm ebenfalls doppelt so hoch wie unter Placebo.

Direkt vergleichende Studien zwischen den NOAK werden von der Pharmaindustrie derzeit vermieden, vermutlich um die Einstufung als „gleichwertig“ weiterhin sicher zu stellen. Bisher standen der ESC-Leitlinie eine Reihe anderer Leitlinien entgegen, die den Einsatz von VKA oder NOAK als gleichwertig betrachteten. Kürzlich machten die Autoren der amerikanischen Leitlinien auch den Schritt in Richtung ESC-Empfehlung und favorisieren die NOAK vor den VKA. Lediglich die kanadischen und schottischen Leitlinien verharren auf dem Prinzip der Gleichwertigkeit. Bei vollkommener Transparenz über die Studien und deren Outcomes mutet eine unterschiedliche Bewertung des Stellenwerts der einzelnen Antikoagulationsklassen merkwürdig an.

Sehr differenziert zu diesem Thema äußert sich hier die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) in ihrem Leitfaden zur oralen Antikoagulation bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nv-VHF) [4], die weiterhin eine Einstellung mit VKA favorisiert. erschöpft.

Künstlicher Score eingeführt

Damit aber noch nicht genug, denn der Einfallsreichtum der interessierten Unternehmen war noch nicht erschöpft. So ging es beim Ursprungsmarkt im Jahr 2008 (das Zulassungsjahr für Dabigatran) um zirka 11,5 Millionen DDD Volumen im Antikoagulantienmarkt. Da Marcumar® und andere aber fest im Sattel saßen, war es nicht leicht, die gut eingestellten Patienten von ihrer gewohnten Therapie abzubringen. Was macht man dann? Man erweitert das Klientel, das für eine Antikoagulation in Frage kommt. Und wie funktioniert das? Richtig, man etabliert einen neuen Score, der mehr Leute kränker erscheinen lässt und damit therapiebedürftig macht. So geschehen mit dem CHADS₂-Score, der über die Kriterien Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter, Diabetes mellitus und Schlaganfall das Risiko für ein Ereignis wie Schlaganfall oder Embolie abbildet. Dieser wurde flugs erweitert in den CHA₂DS₂-VASc-Score. Beide Scores haben insgesamt eine ähnliche Fähigkeit, Schlaganfälle vorherzusagen. Der CHA₂DS₂-VASc-Score diskriminiert für einen Bereich, der einem CHADS₂-Score von 0 bis 1 entspricht, das Risiko jedoch genauer. In den Validierungsstudien entsprach ein CHA₂DS₂-VASc-Score von 4 genauso wie ein CHADS₂-Score von 2 einem jährlichen Schlaganfallrisiko von etwa vier Prozent. Die Übertragung eines Scorewerts von 2 als Interventionsschwelle zur oralen Antikoagulation vom CHADS₂-Score auf den CHA₂DS₂-VASc-Score hat eine deutliche Indikationsausweitung zur Folge: Statt 60 Prozent müssten etwa 85 Prozent aller Patienten mit nv-VHF antikoaguliert werden.

Ein Update der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) aus dem Jahr 2012 ging demgegenüber noch weiter und empfahl eine orale Antikoagulation für alle Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 oder höher – mit Ausnahme für Frauen, die allein wegen des Geschlechts einen Punktwert von 1 erreichen. Zudem empfahl es vorzugsweise den Einsatz von NOAK. Dann müssten 95 Prozent aller Patienten mit nv-VHF ein NOAK erhalten, darunter 60 Prozent der Patienten mit einem CHADS₂ von 0, für die bislang keinerlei Daten aus klinischen Studien vorliegen [4].

Nun, diese zielgerichteten Maßnahmen führten dann auch dazu, dass nicht nur neu hinzukommende Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern bevorzugt auf NOAK eingestellt, sondern eine ganz neue Klientel zusätzlich mit Antikoagulantien behandelt wurde, wo man bis dato kein Risiko gesehen hatte. Im Krankenhaus wurden marcumarisierte Patienten auf NOAK umgestellt und mit diesen auch entlassen, sodass weiterhin die ambulante Versorgung auch mit NOAK durchgeführt würde. Oft ohne Not, denn bei Nachfragen von niedergelassenen Ärzten in der Klinik nach dem Grund der Umstellung war unisono der Tenor, dass man die Patienten genauso gut mit VKA behandeln könnte. Einen medizinischen Grund gab es in den allerseltensten Fällen.

Real-Life-Daten schlagen Alarm

So schien nun alles gut eingetütet und der Antikoagulantienmarkt nahm an Fahrt auf. Innerhalb von zehn Jahren stiegen die Tagesdosen an Antikoagulantien um über 130 Prozent! Der kleinste Anteil ist dabei auf eine älter werdende Gesellschaft (und damit verbunden mehr Vorhofflimmern) zurückzuführen. Da der Anteil der NOAK dabei fast 70 Prozent beträgt, stiegen auch die Kosten, und zwar um mehr als 2.000 Prozent! Und dies bei einem unsicheren „Vorteil“ der NOAK. Dann kam das Jahr 2018. Den Aufschlag machte im Mai eine Studie mit Real-Life-Daten der AOK [7].

Bei fast 75.000 Patienten (je zur Hälfte mit NOAK und VKA) wurden folgende Outcomes erhoben:

Tod, ischämischer Schlaganfall, nicht näher spezifizierter Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke (TIA), Myokardinfarkt, arterielle Embolie, hämorrhagischer Schlaganfall, schwere Blutungen und weiterhin zusammengesetzte Endpunkte. Die Analyse wurde Propensity-Score-matched geführt, um miteinander vergleichbare Paare zu erhalten.

Die Ergebnisse waren erschütternd! In allen Endpunkten schnitten die NOAK signifikant schlechter ab als die VKA. Selbst die Mortalität war erhöht, was wie ein Alarmsignal wirken muss. Die Ergebnisse seien an dieser Stelle im Einzelnen noch einmal aufgeführt (siehe Tabelle 1).

Hier Tabelle 1: Zusammenfassung der Ergebnisse zu [7] – Quelle KVB

Ereignisse pro 100 Patientenjahre			
Art des Endpunktes	NOAK-Kohorte n = 37.439	VKA-Kohorte n = 37.439	Verhältnis der Ereignisraten (95 % KI, p-Wert) NOAK vs. VKA
Tod jeder Ursache	11,28	9,23	1,22 (1,17-1,28; p<0,001)
ischämischer Insult	2,18	1,15	1,90 (1,69-2,15; p<0,001)
Insult, nicht näher bezeichnet	0,11	0,05	2,04 (1,16-3,70; p<0,001)
TIA	0,99	0,65	1,52 (1,29-1,79; p<0,001)
Myokardinfarkt	1,33	1,06	1,26 (1,10-1,45; p<0,001)
arterielle Embolie	0,39	0,22	1,75 (1,32-2,32; p<0,001)
Blutungsinsult	0,47	0,50	0,94 (0,76-1,17; p<0,573)
schwere Blutungen	2,47	1,29	1,92 (1,72-2,15; p<0,001)

Die Reaktionen darauf waren unterschiedlich: Die Pharmaindustrie bemühte sich, methodische Fehler in der Studie anzuführen, wobei hier unter anderem fälschlich eine Argumentation verwendet wurde, die für klinische Studien, aber nicht für Kohortenstudien gilt. Andere wiederum stellten diese Studie in die „Krankenkassenecke“, die damit eigene Interessen verfolgte. Die wenigsten wurden hellhörig und hinterfragten die Ergebnisse in Hinblick auf die Versorgung der Patienten.

Aussagekräftige Kohortenstudien

Ende Mai 2018 erschien dann eine Studie im British Medical Journal, die sich mit einer offenen, prospektiven Kohortenstudie ebenfalls der Antikoagulation in der Realversorgung widmete [8]. Hier wurden zwei Kohorten untersucht: Über 100.000 Patienten mit Vorhofflimmern und fast 93.000 Patienten ohne Vorhofflimmern, die entweder mit VKA (Warfarin) oder NOAK (Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban) antikoaguliert wurden. Der primäre Endpunkt waren schwere Blutungen, die zur Krankenhauseinweisung führten, andere spezifische Blutungen und Tod jeglicher Ursache.

Intrakranielle Blutungen waren unter Apixaban und Dabigatran in der Kohorte mit Vorhofflimmern niedriger als mit Warfarin, bei Rivaroxaban bestand kein Unterschied. In der Kohorte ohne Vorhofflimmern waren die intrakraniellen Blutungen unter Apixaban und Rivaroxaban niedriger als im Vergleichsarm, bei Apixaban auch andere Blutungen. In beiden Kohorten war jedoch die Mortalität unter Rivaroxaban erhöht (HR 1.19 beziehungsweise 1.51), aber ebenso unter niedrig dosiertem Apixaban (HR 1.27 beziehungsweise 1.34).

Bereits im Juni desselben Jahres kam die nächste Hiobsbotschaft aus der Realversorgung [9]. Eine Studie mit Realdaten der deutschen Krankenversicherung bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern unter den NOAK Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban einerseits und dem in Deutschland gebräuchlichen Phenprocoumon. Ausgewertet wurden das Blutungsrisiko, der ischämische Schlaganfall und die Mortalität jeglicher Ursache. Dabigatran verursachte weniger Blutungen als Phenprocoumon, beim ischämischen Schlaganfall gab es aber keinen Unterschied. Apixaban hatte auch weniger Blutungen, aber mehr ischämische Schlaganfälle als mit Phenprocoumon behandelte Patienten. Hinsichtlich Blutungen, die zur Hospitalisierung führten und ischämischen Schlaganfällen gab es zwischen Phenprocoumon und Rivaroxaban keinen Unterschied, jedoch war die Mortalität unter Rivaroxaban signifikant höher (HR 1.17).

Auch eine retrospektive Kohortenstudie aus Schottland, die im November 2018 im British Journal of Clinical Pharmacology publiziert wurde, fand eine erhöhte Mortalität unter Rivaroxaban im Vergleich zu Dabigatran und Apixaban [10].

Damit das Bild vollständig wird, sei auch eine retrospektive Kohortenstudie mit Daten deutscher Versicherter erwähnt, die Prof. Dr. med. Stefan Hohnloser durchführte und die NOAK Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban sowie Phenprocoumon hinsichtlich folgender Endpunkte miteinander verglich: Schlaganfall, systemische Embolie und Blutungen, die zur Hospitalisierung führten [11]. Hohnloser fand im Ergebnis für alle drei NOAK weniger Schlaganfälle und systemische Embolien sowie weniger intrakranielle Blutungen als unter Phenprocoumon, was im Gegensatz zu den anderen jüngst publizierten Studien steht. Allerdings wurde der wichtigste Endpunkt, nämlich Tod jeglicher Ursache, hier gar nicht untersucht. Erwähnt sei auch, dass ein Co-Autor Angestellter der Firma Pfizer (Hersteller von Apixaban; Anmerkung der Redaktion) ist.

Bei diesen widersprüchlichen Ergebnissen war es nur konsequent, dass die Kassenärztliche Vereinigung Bayerns dieses Thema auf eine andere Ebene hob und den Wunsch nach einer unabhängigen Auswertung aller Daten von GKV-Versicherten mit Vorhofflimmern an das Zentralinstitut für die vertragsärztliche Versorgung (ZI) in Berlin herantrug. Der Vorstand des ZI sah ebenso die Wichtigkeit einer umfassenden Analyse und genehmigte das Projekt. Ende Februar kam der erste Zwischenstand: Die aktuellen (rohen) Ergebnisse weisen auf einen Vorteil der Vitamin-K-Antagonisten hinsichtlich der gewählten Endpunkte Schlaganfall, Embolie, Thrombose, Blutung, Tod gegenüber den NOAK hin. Dieser Vorteil bleibt auch bei Berücksichtigung der Komorbiditäten bestehen. Ob es sich hierbei jedoch um einen Selektionseffekt (unterschiedliche Ausgangssituation der Patientenkollektive) handelt, wird noch untersucht. Auch weitere mögliche verzerrende Effekte müssen noch umfassend analysiert werden.

Fazit

Fast man diese Erkenntnisse zusammen, so muss man feststellen, dass die GKV in Deutschland viel Geld ausgibt für einen Effekt, der für die Patienten negativ sein kann.

Diese Ergebnisse spiegeln nicht wider, dass NOAK grundsätzlich schlechter sind als VKA. Man kommt eher zu der Vermutung, dass sie nicht wirklich effektiv eingesetzt werden. Da spielt die Indikation eine wichtige Rolle, aber ebenso die Dosierung und die Compliance des Patienten. Wurden beispielsweise in den klinischen Studien bei lediglich fünf bis sechs Prozent der Patienten die niedrigen Dosierungen eingesetzt, sind es in der Realversorgung eher zehnmal so viele – vielleicht aus Angst vor Blutungen?

Aber der Schutzeffekt fehlt dann häufig vollends. Eine weitere Frage betrifft die Therapie der Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASC-Score von 1. Ist hier das Risiko für eine Blutung nicht eventuell höher als die Verhinderung eines Schlaganfalls oder einer Embolie?

Ein ganz großes Fragezeichen steht hinter der Compliance der Patienten. Gerade bei Patienten mit einem unsicheren kooperativen Verhalten ist die Kontrolle des INR-Werts ein probates Mittel, um Sicherheit über seinen Gesundheitszustand zu erhalten. Ein großer Schritt in Richtung Qualität wäre das Messen der antikoagulatorischen Aktivität auch bei NOAK – selbst wenn dann ein Werbeargument weniger bleibt.

Fest steht jedenfalls eines: Jedem Patienten mit Vorhofflimmern ein NOAK zu verabreichen und zu meinen, man wäre seiner therapeutischen Verantwortung gerecht geworden, greift zu kurz. Da hilft auch der Verweis auf Leitlinien wenig, die lediglich den Stand des Wissens zusammenfassen, aber keinesfalls eine Handlungsanweisung für jeden individuellen Fall sind. Es ist ärztliche Kunst gefragt, jedem Patienten das für seine Bedürfnisse geeignetste und effektivste Arzneimittel zu verordnen.

Johann Fischalek, Fachapotheker für Klinische Pharmazie (KVB)

Der Beitrag erschien erstmals in KVB FORUM, Ausgabe 4/2019. Mit freundlicher Genehmigung der KV Bayerns.

[1] M.R.Patel et al., N Engl J Med 2011;365:883-91

[2] Ch. B. Granger et al., N Engl J Med 2011;365:981-92

[3] H.R. Büller et. al., N Engl J Med 2013; 369:1406-1415

[4] Leitfaden der AKdÄ zur oralen Antikoagulation bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern, 2., überarbeitete Auflage, September 2016

[5] Ioannidis, J.P.A.: Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes 2018, 11, e004889

AMB Nr. 1 2019, 53, 08DB01

[6] Alok A. Khorana, N Engl J Med 2019; 380:720-728

[7] Sabrina Müller et al.: Real-world effectiveness and safety of oral anticoagulation strategies in atrial fibrillation: a cohort study based on a German claims dataset; Pragmatic and Observational Research 2018:9 1-10

[8] Yana Vinogradova et al.: Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care; BMJ 2018;362:k2505

[9] Mariam Ujeyl, Ingrid Köster et al.: Comparative risks of bleeding, ischemic stroke and mortality with direct oral anticoagulants versus phenprocoumon in patients with atrial fibrillation; European Journal of Clinical Pharmacology [https:// doi.org/10.1007/s00228-018-2504-7](https://doi.org/10.1007/s00228-018-2504-7)

[10] Müller, Tanja et al.: Comparative safety and effectiveness of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in clinical practice in Scotland; Br J Clin Pharmacol (2018) DOI:10.1111/bcp.13814

[11] Hohnloser, S.H. et al.: Thromb Haemost. 2018 Mar;118(3):526-538

Hinweise zur Umstellung zwischen den DOAKs

Die KV Nordrhein hat für einige Fachgruppen eine Quote für preiswerte DOAKs eingeführt. Dabei sollten die DOAK Apixaban (Eliquis®) oder Edoxaban (Lixiana®) aus wirtschaftlichen Gründen bevorzugt werden. Wenn Sie von einem DOAK auf ein anderes umstellen wollen, können Sie folgendermaßen vorgehen.

I. Vorgehen bei der Umstellung auf Lixiana®

Xarelto® oder Pradaxa® absetzen und Lixiana® bei der nächsten planmäßigen Dosis anwenden. Diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig gegeben werden. (Quelle: Fachinfo Lixiana®)

In klinisch-pharmakologischen Studien erhielten Probanden Rivaroxaban 20 mg einmal täglich, Dabigatran 150 mg zweimal täglich oder Apixaban 5 mg zweimal täglich, gefolgt von einer Einmalgabe von Edoxaban 60mg am Tag. Die Auswirkungen auf die Prothrombinzeit (PT) und weitere Biomarker der Gerinnung (z. B. Anti-FXa-Aktivität, aPTT) wurden gemessen. Nach der Umstellung auf Edoxaban am Tag 4 entsprach der PT-Wert dem am Tag 3 unter Rivaroxaban bzw. Apixaban gemessenen. Für Dabigatran wurde nach Edoxaban-Gabe bei vorausgegangener Behandlung mit Dabigatran eine höhere aPTT-Aktivität beobachtet als nach Behandlung mit Edoxaban allein. Dies wird auf den Carry-over-Effekt der Dabigatran-Behandlung zurückgeführt, führte jedoch nicht zu einer verlängerten Blutungszeit.

II. Vorgehen bei der Umstellung auf Eliquis®

Xarelto® und Pradaxa® absetzen und Eliquis® (2 x täglich) bei der nächsten planmäßigen Dosis anwenden. Diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig gegeben werden.

Das Dosierungsschema von Eliquis® als 2 x tägliche Gabe beruht auf den Ergebnissen der Phase-II-Studie APROPOS und pharmakodynamischen Modellierungen. In dieser randomisierten Doppelblindstudie wurden die Apixaban-Gesamtdosierungen von 5, 10 und 20 mg jeweils in 1 x und 2 x täglicher Verabreichung untersucht und in ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit in Bezug auf die VTE-Prophylaxe bei 1.237 Patienten nach totaler Endoprothese des Kniegelenks (Knie-TEP) mit der von Enoxaparin und dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin verglichen. Die individuelle Apixaban-Exposition im jeweiligen Studienarm der APROPOS-Studie mit 6 Dosen wurde mithilfe eines Populations-PK-Modells geschätzt. Der Abstand zwischen den Spitzen- und Talspiegeln mit Eliquis® 2 x täglich 2,5 mg war dabei niedriger als mit Eliquis® 1 x täglich 5 mg. Auch wenn die Studie nicht auf den Nachweis eines Unterschieds bezüglich der Wirksamkeit zwischen der 1 x täglichen bzw. 2 x täglichen Gabe derselben Dosis ausgerichtet war, kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die 2 x tägliche Gabe das bevorzugte Eliquis® Dosisregime ist.

Impressum

Redaktion: Pharmakotherapieberatung der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein

Dr. Holger Neye (V.i.S.d.P)

Tersteegenstr. 9, 40474 Düsseldorf

Tel.: (0211) 5970- 8111

Fax: (0211) 5970- 9904

E-Mail: pharma@kvno.de